



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 233/50, C07C 311/47, A61K 31/415, 31/155	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/42679 (43) Date de publication internationale: 1er octobre 1998 (01.10.98)
---	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00530

(22) Date de dépôt international: 17 mars 1998 (17.03.98)

(30) Données relatives à la priorité: 97/03394 20 mars 1997 (20.03.97) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): PHILIPPO, Christophe [FR/FR]; 18, place des Maîtres Vignerons, F-92500 Rueil Malmaison (FR). MOUGENOT, Patrick [FR/FR]; 2, avenue Ossart, F-92500 Rueil Malmaison (FR). BOVY, Philippe [BE/FR]; 13, rue 4 Septembre, F-78750 Mareil Marly (FR).

(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

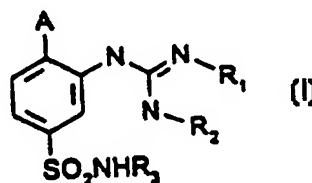
Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(54) Title: BENZENESULPHONAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND APPLICATION THEREOF IN THERAPY

(54) Titre: DERIVES DE BENZENESULFONAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which: A represents a hydrogen atom, a halogen such as fluorine, chlorine or bromine, a cyano group, a C₁₋₄ alkyl group or a C₁₋₄ alkoxy group; R₁ and R₂ identical or different, represent each a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, a C₂₋₆ alkenyl group, or R₁ and R₂ together form a C₂₋₆ alkylene or C₂₋₆ alkenylene chain; and R₃ represents a hydrogen atom of a C₁₋₄ alkyl group excluding 3-benzenesulphonamido-guanidine hydrochloride. The compounds are useful as medicine, in particular as smooth muscle agents, and more particularly for treating stress incontinence.



(57) Abrégé

Composés de formule (I) dans laquelle: A représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que le fluor, le chlore ou le brome, un groupe cyano, un groupe C₁₋₄ alkyle ou un groupe C₁₋₄ alcoxy, R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, un groupe C₂₋₆ alkényle ou R₁ et R₂ ensemble forment une chaîne C₂₋₆ alkylène ou C₂₋₆ alkénylène, et R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₄ alkyle à l'exclusion du chlorhydrate de 3-benzènesulfonamidoguanidine. Ils peuvent être utilisés comme médicament, en particulier en tant qu'agent des muscles lisses, et plus particulièrement encore, dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

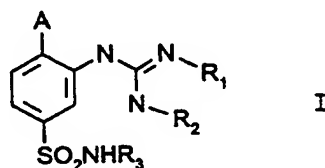
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

DÉRIVÉS DE BENZÈNESULFONAMIDE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de
5 benzènesulfonamide, leur préparation et leur application en
thérapeutique.

Le brevet US 4,788,195 décrit les chlorhydrates de
3-benzènesulfonamidoguanidine comme intermédiaires de
10 synthèse. Les composés finaux obtenus sont utilisés dans le
traitement de l'asthme, des allergies, de l'inflammation et
du diabète.

Les composés selon l'invention répondent à la formule
15 générale I :



20

dans laquelle :

A représente soit un atome d'hydrogène, un halogène tel que
25 le fluor, le chlore ou le brome, un groupe cyano, un groupe
C₁₋₄ alkyle ou un groupe C₁₋₄ alcoxy,

R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un
atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, un groupe C₂₋₆
30 alkényle ou R₁ et R₂ ensemble forment une chaîne C₂₋₆ alkylène
ou C₂₋₆ alkénylène, et

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₄ alkyle,
à l'exclusion du chlorhydrate de
35 3-benzènesulfonamidoguanidine.

Les composés préférés selon l'invention sont ceux pour
lesquels R₁ et R₂ ensemble forment une chaîne C₂₋₆ alkylène ou
C₂₋₆ alkénylène, et préférentiellement, ceux pour lesquels R₁

et R_2 ensemble forment une chaîne C_{2-3} alkylène ou C_{2-3} alkénylène, A et R_3 ayant la signification selon la formule I.

- 5 Les composés particulièrement préférés sont ceux pour lesquels R_1 et R_2 ensemble forment une chaîne C_{2-6} alkylène ou C_{2-6} alkénylène, préférentiellement une chaîne C_{2-3} alkylène ou C_{2-3} alkénylène, et A représente un groupe C_{1-4} alkyle, préférentiellement un groupe méthyle, ou un groupe C_{1-4} alcoxy, préférentiellement un groupe méthoxy, R_3 ayant la signification selon la formule I.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par le terme C_{1-4} alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou
15 ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

Le terme C_{2-6} alkényle désigne un groupe aliphatique mono ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 2 à 6 atomes de carbone. Un groupe alkényle selon l'invention
20 comprend, de préférence, 1 ou 2 insaturations éthyléniques.

Dans le cas où R_1 et R_2 ensemble forment une chaîne C_{2-6} (ou C_{2-3}) alkylène ou C_{2-6} (ou C_{2-3}) alkénylène, le cycle formé consiste en un hétérocycle azoté, saturé, insaturé ou
25 aromatique, comprenant 2 à 6 (ou 2 à 3) atomes de carbone, et, en tant qu'hétéroatome, les atomes d'azote portant R_1 et R_2 . Un tel cycle peut par exemple consister en une pyrimidine, une imidazoline ou une imidazole.

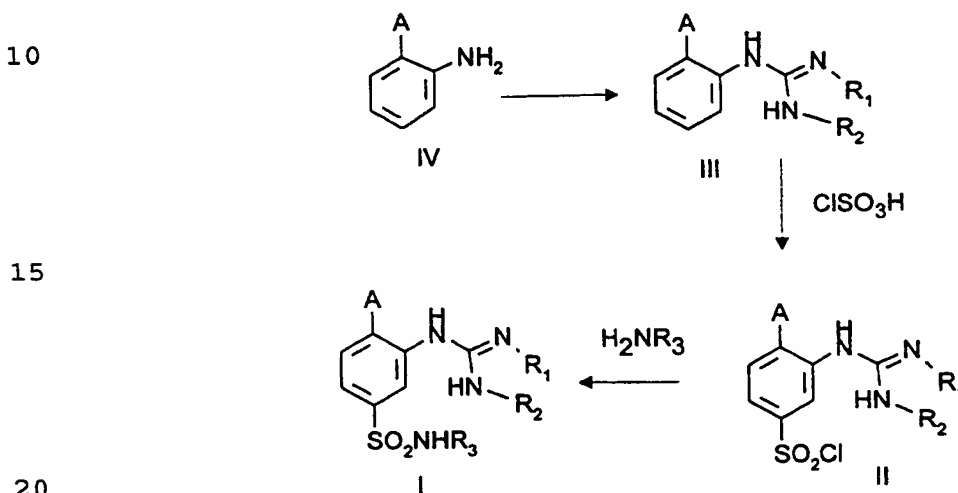
30 Les composés de formule générale I peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétrique. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

35 Les composés de formule générale I peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sel d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également partie de l'invention.

Les composés dérivés de benzènesulfonamide de formule I selon l'invention, peuvent être préparés selon différents procédés. Ces procédés sont décrits ci-après.

- 5 Les composés de formule I peuvent être préparés selon le schéma (1).

Schéma (1)

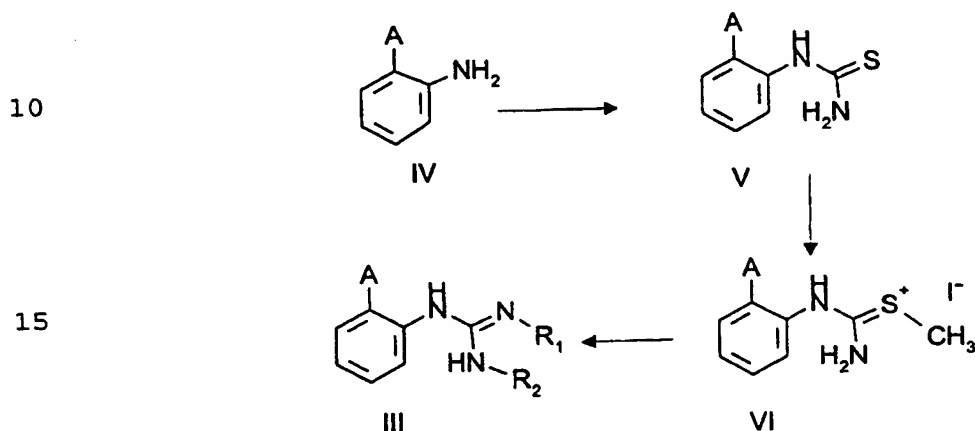


Selon ce procédé, les composés de formule I peuvent être obtenus par une réaction d'aminolyse d'un chlorure de sulfonyle de formule II qui provient d'une réaction de chlorosulfonation entre l'acide chlorosulfonique et un dérivé phénylguanidine de formule III. Les significations de A, R₁, R₂ et R₃, des composés de formule II et III, sont celles indiquées dans la formule I.

- 30 Les composés de formule III peuvent être obtenus à partir des anilines de formule IV par une réaction de couplage (ou guanydilation), par exemple, avec des dérivés d'imidazoline, tels que l'iodhydrate de 2-méthylthio-2-imidazoline (commercial), le bisulfate de 2-chloro-2-imidazoline (préparé selon la procédure de *J. Het. Chem.* 1974, 11, 257), ou en prenant avantage d'un réactif de N-méthylguanydilation récemment décrit (*Tetrahedron letters* 1996, 37, 6815).

Outre le procédé décrit ci-dessus, les composés de formule III peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel (2).

Schéma (2)



20 Selon ce procédé, on fait réagir une aniline de formule IV en présence de thioisocyanate de benzoyle ou en présence de thiocyanate de potassium et de chlorure de benzoyle dans un solvant organique tel que l'acétone, pour donner une thiourée de benzoyle qui est ensuite hydrolysée par action d'une base

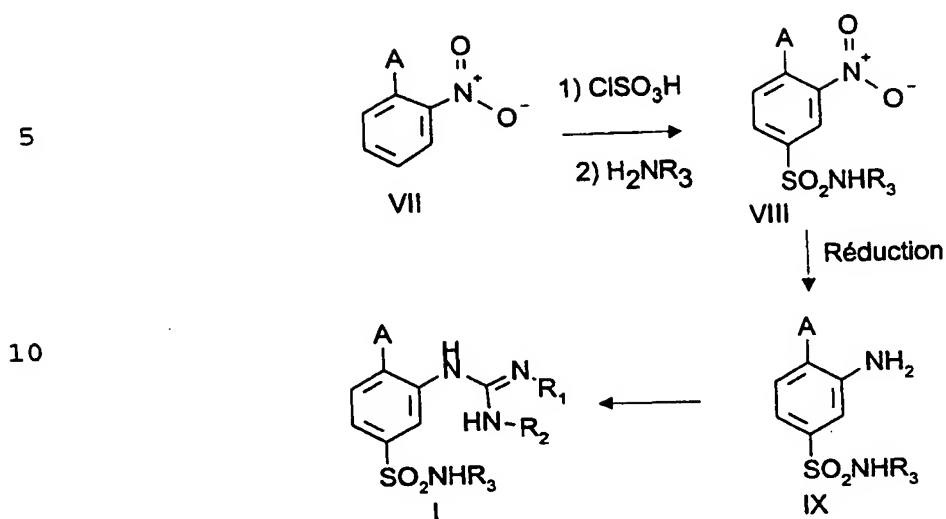
25 comme la soude dans un solvant tel que l'éthanol. Les thiourées de formule V sont alors activées par un agent électrophile tel que l'iodure de méthyle dans le méthanol puis traitées par une amine pour conduire aux composés de formule III.

30

Par ailleurs, les composés de formule I peuvent être synthétisés selon le schéma 3. Cette méthode est utilisée lorsqu'il est préférable d'alterner certaines étapes réactionnelles, c'est à dire d'introduire en premier lieu le

35 groupement sulfonamide puis de construire le motif guanidine cyclique ou acyclique.

Schéma (3)



Selon ce procédé, on fait agir un composé nitro de formule VII avec l'acide chlorosulfonique, suivi d'un traitement par une amine primaire (NH_2R_3), de sorte à former un para-nitro benzènesulfonamide de formule VIII. Le groupe nitro peut ensuite être réduit de manière connue de l'homme du métier, par exemple par hydrogénation catalytique ou action du chlorure d'étain, pour donner un composé de formule IX. Les significations de A et R_3 des composés de formule VII, VIII et IX sont celles indiquées dans la formule I.

On prépare ensuite les composés de formule I, selon l'invention, par guanydilation des composés de formule IX par les méthodes décrites ci-dessus pour la préparation des composés de formule III. Les significations de R_1 , R_2 , R_3 , des composés de formule II et III, sont celles indiquées dans la formule I.

Les exemples qui suivent illustrent les procédés et techniques appropriés pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les analyses élémentaires et les spectres RMN et IR confirment les structures des composés.

Exemple 1 : Iodhydrate de 2-méthoxy-5-sulfonamidophényl
aminoimidazoline

(1) Iodhydrate de 2-méthoxyphénylaminoimidazoline

5

Une solution de 49,26 g (0,4 mole) d'o-anisidine et de 97,67 g (0,4 mole) d'iodhydrate de 2-méthylthioimidazoline dans 150 ml de pyridine est chauffée à reflux pendant 15 h. Le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est purifié
10 par chromatographie sur colonne de silice (solvant d'élution: 2% de méthanol dans le dichlorométhane). On obtient 19,26 g (Rendement 15%) d'iodhydrate de 2-méthoxyphénylaminoimidazoline sous forme d'un solide blanc (PF:142-144°C)

15 (2) Iodhydrate de 2-méthoxy-5-chlorosulfonylphénylaminoimidazoline

Dans un ballon de 250 ml, on introduit et refroidit à -10°C, par un bain de carboglace et d'acétone, 82 ml d'acide
20 chlorosulfonique. On ajoute, par portion, 18,5 g (58 mmoles) d'iodhydrate de 2-méthoxyphénylaminoimidazoline et 20 ml de nitrométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 h puis est versé, goutte à goutte et avec précaution, sur 2 kg de glace pilée. On procède à une
25 extraction par le chloroforme (4 x 500 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées pour donner 11,46 g (rendement 47%) d'iodhydrate de 2-méthoxy-5-chlorosulfonylphénylaminoimidazoline sous forme d'une cire.

30

(3) Iodhydrate de 2-méthoxy-5-sulfonamidophényl
aminoimidazoline

Dans une solution de 4,87 g (11,6 mmoles) d'iodhydrate de 2-
35 méthoxy-5-chlorosulfonylphénylaminoimidazoline dans 100 ml de chloroforme, refroidie à -30°C par un bain de carboglace et d'acétone, on fait passer un courant d'ammoniaque gazeux pendant 45 min. Le mélange réactionnel est concentrée sous vide et le résidu est dissout dans 30 ml de méthanol. On

ajoute 2 spatules de noir animal en poudre, on laisse agiter pendant 2 h et on filtre. La solution obtenue est concentrée sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (solvant d'élution : 15% de méthanol dans le dichlorométhane en présence de 1,5 % d'une solution d'hydroxyde d'ammonium à 25%). On obtient 1,42 g (Rendement 31%) d'iodhydrate de 2-méthoxy-5-sulfonamidophénylamino imidazoline sous forme d'un solide jaune. (PF:197-201°C)

10 Exemple 2 : Iodhydrate de 2-méthyl-5-sulfonamidophényl aminoimidazoline

(1) Iodhydrate de 2-méthylphénylaminoimidazoline

15 Une suspension de 47,87 g (0,30 mmole) d'o-toluyllthiourée et de 37,35 ml (0,6 mole) d'iodure de méthyle dans 300 ml de méthanol est chauffée à reflux pendant 2 h. La solution obtenue est concentrée sous vide et le résidu est dissous dans 300 ml d'éthanol. On ajoute 60,2 ml (0,90 mole)
20 d'éthylène diamine et on chauffe à reflux pendant 5 h. La solution est concentrée sous vide, on ajoute 30 ml d'une solution saturée de carbonate de sodium et on procède à une extraction par le dichlorométhane (3 x 200 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de
25 magnésium, et concentrées pour donner 45,6 g (rendement 50%) d'iodhydrate de 2-méthyl phénylaminoimidazoline sous forme d'un solide jaune pâle. (PF:123-124°C)

(2) Iodhydrate de 2-méthyl-5-chlorosulfonylphénylamino
30 imidazoline

En reproduisant le procédé de l'étape (2) de l'exemple 1, et en utilisant comme produit de départ l'iodhydrate de 2-méthyl-phénylaminoimidazoline, on obtient l'iodhydrate de 2-méthyl-5-chlorosulfonylphénylaminoimidazoline sous forme d'un
35 solide blanc. (PF:107-108°C)

(3) Iodhydrate de 2-méthyl-5-sulfonamidophénylamino-imidazoline

En reproduisant le procédé de l'étape (3) de l'exemple 1, et
5 en utilisant comme produit de départ l'iodhydrate de 2-méthyl-5-chlorosulfonylphénylaminoimidazoline, on obtient l'iodhydrate de 2-méthyl-5-chlorosulfonylphénylaminoimidazoline sous forme d'un solide blanc (PF:153-154°C)

10 Exemple 3 : Chlorhydrate de 2-méthoxy-5-sulfonamidophényl méthylguanidine

(1) 2-Méthoxy-5-sulfonamidoaniline

15 Une solution de 5 g (21,55 mmoles) de 2-méthoxy-5-sulfonamido-nitrobenzène et de 1,13 g de palladium (10%) sur charbon dans 43 ml d'éthanol est agitée à température ambiante sous 1 atm (101 kPa) d'hydrogène pendant 24 h. Le mélange réactionnel est filtré puis concentré sous vide pour
20 donner 4,29 g (rendement 98%) de 2-méthoxy-5-sulfonamidoaniline sous forme d'un solide blanc.
(PF:142-143°C)

(2) 2-Méthoxy-5-sulfonamidophényl-[bis-(carboxylate de 1,1-diméthyléthyl)méthylguanidine]

25

A une solution de 1,16 g (5 mmoles) de 2-méthoxy-5-sulfonamido aniline et de 4,56 g (10 mmoles) de réactif de N-méthylguanydilation (préparé à partir de thiourée et du 2,4-dinitrofluorobenzène (réactif de Sanger) selon le procédé décrit dans *Tetrahedron letters* (1996, 37, 6815) dans 50 ml de tétra-hydrofurane, on ajoute 0,7 ml (5 mmoles) de triéthylamine. La solution est agitée à température ambiante pendant 120 h, puis on ajoute 100 ml de saumure et on procède
30 à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (solvant d'élution : 10% de méthanol dans le dichlorométhane). On obtient 1,39 g

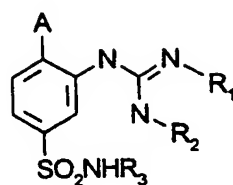
(Rendement 61%) de 2-méthoxy-5-sulfonamidophényl-[bis-(carboxylate de 1,1-diméthyléthyl)méthylguanidine] sous forme d'un solide jaune pâle. (PF:214-216°C)

5 (3) Chlorhydrate de 2-méthoxy-5-sulfonamidophényl méthylguanidine

Une solution de 0,77 g (1,68 mmoles) de 2-méthoxy-5-sulfonamido phényl-[bis-(carboxylate de 1,1-diméthyléthyl)
10 méthylguanidine] dans 20 ml d'une solution 6M d'acide chlorhydrique dans l'iso-propanol et 10 ml de méthanol est agité à température ambiante pendant 16 h. On réduit le volume du solvant de moitié sous vide, un solide précipite et on le filtre. Les eaux-mères sont concentrées sous vide, le
15 résidu est solubilisé dans un minimum d'iso-propanol et est laissé au repos pendant 3 jours. Un solide jaune (474 mg) cristallise, est filtré et recristallisé dans l'iso-propanol pour donner 276 mg de chlorhydrate de 2-méthoxy-5-sulfonamidophényl méthylguanidine sous forme d'un solide
20 blanc. (PF:169-170°C)

Exemple 4 :

En reproduisant essentiellement les mêmes procédés des
25 exemples 1, 2, et 3 avec les produits de départ adéquats, on a préparé d'autres composés de formule I conformes à l'invention. Ces composés sont ceux du tableau ci-après.



TABLEAU

n°	A	R1	R2	R3	Sel	F°C
1	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		H	HI	197-201
2	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		H	acétate	228-229
3	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		CH 3	fumarate	228-229
4	F	-(CH ₂) ₂ -		H	HI	145-150 (déc)
5	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		H	HI	123-124
6	OCH ₃	-(CH ₂) ₃ -		H	HI	217
7	H	-(CH ₂) ₂ -		H	H ₂ SO ₄	246-248
8	OCH ₃	CH ₃	H	H	HCl	169-170
9	Cl	-(CH ₂) ₂ -		H	-	190-193
10	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		H	acétate	224-226

Dans ce tableau :

- HI représente un iodhydrate
- 5 - HCl représente un chlorhydrate
- H₂SO₄ représente un sulfate

A) Les composés de l'invention ont été soumis à des tests biologiques destinés à mettre en évidence leur activité contractile sur les muscles lisses urétraux et artériels.

- 5 1. L'activité *in vitro* des composés de l'invention a été étudiée sur les muscles lisses urétraux et artériels. Ces essais ont été réalisés sur des lapins femelles néo-zélandais pesant de 3 à 3,5 kg. Les animaux ont été tués par dislocation vertébrale, puis on a prélevé des anneaux de
- 10 tissu d'artères mésentériques et d'urètre. Ces anneaux de tissu ont été immergés dans une solution de Krebs modifiée, oxygénée par un mélange de 95 % de O₂ et 5 % de CO₂. Chaque échantillon de tissu a été soumis à une tension de 1 g puis on a introduit de la phényléphrine à des doses cumulatives et
- 15 établi la courbe dose/réponse. Après rinçage des échantillons, on a introduit le composé à étudier à des doses cumulatives et établi la courbe dose/réponse. L'effet contractile de chaque composé est évalué par le calcul du pD₂ (logarithme négatif de la concentration d'agoniste qui
- 20 induit 50% de la contraction maximale) ainsi que par l'effet maximum représentant le pourcentage de la contraction maximum obtenue avec la phényléphrine (% E_{max}).

Les résultats obtenus montrent que les composés conformes à

25 l'invention, présentent :

- * un pD₂ urètre, habituellement compris entre 4 et 6
 - * un pD₂ artère habituellement inférieur à 3,
 - 30 * un %E_{max} urètre supérieur à 30, habituellement compris entre 40 et 90,
 - * un %E_{max} artère habituellement égal à zéro.
- 35

2. L'activité *in vivo* des composés de l'invention sur la pression sanguine et urétrale a été étudiée chez le lapin conscient, selon le protocole suivant :

* Lapins vigiles

Les expériences sont réalisées sur des lapins femelles néo-zélandais pesant entre 3 et 4 kg, anesthésiés au
5 pentobarbital. Les cathéters sont introduits pour l'aorte descendante dans l'artère fémorale, dans une veine jugulaire et dans l'urètre (1,5 cm sous le col de la vessie).

Les composés à tester sont administrés 5 à 15 jours suivant
10 l'opération, par administration orale (per os) à (10 mg/kg).

On a mesuré ici l'augmentation de la pression urétrale (PU) et de la pression artérielle (PA), par rapport à la pression basale, respectivement urétrale et artérielle.

15 Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage de valeurs prémédicamenteuses à 5 minutes après dosage.

Les composés de l'invention ainsi testés, ont permis une
20 augmentation de la PU supérieure à 80%, habituellement comprise entre 90 et 25 %. L'augmentation de la PA était toujours inférieure à 10%, habituellement elle était de 0%.

L'ensemble des résultats ci-dessus, montrent que les composés
25 de l'invention ont une forte action contractile urétrale et une faible action contractile artérielle.

Il a pu être déterminé que les composés de l'invention sont des ligands des récepteurs α -adrénergiques.

30 Ils peuvent être utilisés comme médicament, en particulier en tant qu'agent contractant des muscles lisses, et plus particulièrement encore, dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort. Dans cette indication, les composés selon
35 l'invention présentent une bonne efficacité et, habituellement, des effets secondaires moindres que les médicaments conventionnellement utilisés pour un tel traitement, notamment pour ce qui concerne les effets secondaires affectant le système cardio-vasculaire.

B) Les composés de l'invention ont été soumis à des tests biologiques destinés à mettre en évidence leur activité contractile sur les muscles lisses de trigone.

- 5 L'activité *in vitro* des composés de l'invention a été étudiée sur les muscles lisses de trigone de lapins mâles néo-zélandais pesant de 3 à 3,5 kg. Les animaux ont été tués par dislocation cervicale, puis on a préparé des anneaux de tissu d'artères mésentériques et des bandes de trigone. Ces anneaux
10 ou bandes de tissu ont été immergés dans une solution de Krebs modifiée, oxygénée par un mélange de 95 % de O₂ et 5 % de CO₂. Chaque échantillon de tissu a été soumis à une tension de 1 g puis on a ajouté de la phényléphrine à des doses cumulatives et établi la courbe concentration/réponse.
15 Après rinçage des tissus, on a introduit le composé à étudier à des doses cumulatives et établi la courbe concentration/réponse. L'effet contractile de chaque composé est évalué par le calcul du pD₂ (logarithme négatif de la concentration d'agoniste qui induit 50% de la contraction
20 maximale) ainsi que par l'effet maximal exprimé en pourcentage de la contraction obtenue avec la phényléphrine (% E_{max}).

Les résultats obtenus montrent que les composés conformes à
25 l'invention, présentent :

* un pD₂ trigone, habituellement compris entre 4 et 6

* un pD₂ artère habituellement inférieur à 4,

30

* un %E_{max} trigone supérieur à 30%, habituellement compris entre 40% et 90%,

* un %E_{max} artère habituellement supérieur à 30%.

35

L'ensemble des résultats ci-dessus, montrent que les composés de l'invention ont une forte action contractile sur les muscles lisses de trigone et une faible action contractile

artérielle.

Ils peuvent être utilisés comme médicament, en particulier en tant qu'agent contractant des muscles lisses du trigone, et
5 plus particulièrement encore, dans le traitement des troubles de l'éjaculation tels que l'éjaculation rétrograde ou l'aspermie. Dans cette indication, les composés selon l'invention présentent une bonne efficacité et, habituellement, des effets secondaires moindres que les
10 médicaments conventionnellement utilisés pour un tel traitement, notamment pour ce qui concerne les effets secondaires affectant le système cardio-vasculaire.

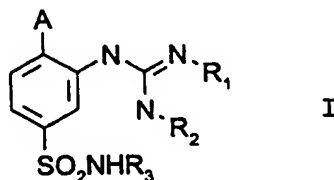
Les composés selon l'invention peuvent être présentés sous
15 différentes formes pharmaceutiques appropriées à l'administration par voie orale ou parentérale, le cas échéant en associant avec au moins un excipient pharmaceutique. Les formes pharmaceutiques appropriées sont par exemple les comprimés, les gélules, les dragées, les
20 capsules, les solutions buvables ou injectables, les sirops, les suppositoires.

Ces formes pharmaceutiques peuvent être dosées pour permettre une dose journalière de 1 μ g/kg à 30 mg/kg.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I

5



dans laquelle :

10

A représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que le fluor, le chlore ou le brome, un groupe cyano, un groupe C₁₋₄ alkyle ou un groupe C₁₋₄ alcoxy,

15 R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, un groupe C₂₋₆ alkényle ou R₁ et R₂ ensemble forment une chaîne C₂₋₆ alkylène ou C₂₋₆ alkénylène, et

20 R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₄ alkyle, sous forme d'énantiomère, de diastéréoisomère, ou de mélange de ces différentes formes, y compris de mélange racémique ainsi que de leur sel d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, à l'exclusion du chlorhydrate
25 de 3-benzènesulfonamidoguanidine.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ et R₂ ensemble forment une chaîne C₂₋₆ alkylène ou C₂₋₆ alkénylène, et de préférence une chaîne C₂₋₃ alkylène ou C₂₋₃
30 alkénylène.

3. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que A représente un groupe C₁₋₄ alkyle, de préférence un groupe méthyle, ou un groupe C₁₋₄ alcoxy, de préférence un
35 groupe méthoxy.

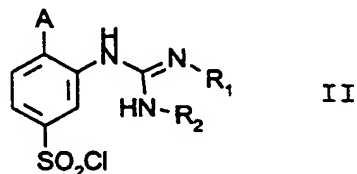
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- la 2-méthoxy-5-sulfonamidophényl aminoimidazoline;

- la 2-méthyl-5-sulfonamidophényl aminoimidazoline;
 - la 5-sulfonamidophényl aminoimidazoline;
 - la 2-méthoxy-5-sulfonamidophényl aminotétrahydropyrimidine;
 - la 2-méthoxy-5-sulfonamidophényl méthylguanidine et leurs
- 5 sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

5. Procédé de préparation d'un composé de formule I, selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un chlorure de sulfonyle de formule II

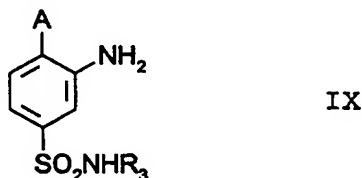
10



- 15 dans laquelle les significations de A, R₁ et R₂ sont telles que définies dans la revendication 1, avec une amine de formule H₂NR₃ dans laquelle la signification de R₃ est telle que définie dans la revendication 1 ou bien,

- 20 on réalise une réaction de guanydilation avec un composé de formule IX

25



dans laquelle les significations de A et R₃ sont telles que définies dans la revendication 1.

- 30 6. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé de la revendication 1.

7. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé selon la revendications 1 et un
- 35 ou plusieurs excipients appropriés.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatic Application No
PCT/FR 98/00530

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D233/50 C07C311/47 A61K31/415 A61K31/155

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 456 731 A (CHOAY) 12 December 1980 see page 26; example 165 ----	1,2
A	FR 2 737 494 A (SYNTHELABO) 7 February 1997 see the whole document ----	1-3
A	EP 0 132 190 A (LABORATOIRES CHAUVIN-BLACHE) 23 January 1985 see the whole document ----	1-3
A	US 4 788 195 A (L.W. TORLEY, ET AL.) 29 November 1988 see column 29; examples 212,213 -----	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 1998

Date of mailing of the international search report

17/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internatio Application No
PCT/FR 98/00530

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2456731	A	12-12-1980	NONE	
FR 2737494	A	07-02-1997	AU 6705296 A EP 0842148 A WO 9706136 A NO 980471 A	05-03-1997 20-05-1998 20-02-1997 06-04-1998
EP 0132190	A	23-01-1985	FR 2549049 A CA 1243681 A DE 3468682 A WO 8500366 A JP 60502204 T US 4665085 A	18-01-1985 25-10-1988 18-02-1988 31-01-1985 19-12-1985 12-05-1987
US 4788195	A	29-11-1988	US 4876252 A AT 135699 T AU 621461 B AU 5057890 A AU 591223 B AU 6751887 A CA 1320201 A DE 3751742 D DE 3751742 T DK 15187 A EP 0233461 A ES 2087056 T FI 870113 A,B, IE 74202 B JP 2043824 C JP 7080857 B JP 62223177 A	24-10-1989 15-04-1996 12-03-1992 26-07-1990 30-11-1989 16-07-1987 13-07-1993 25-04-1996 21-11-1996 14-07-1987 26-08-1987 16-07-1996 14-07-1987 16-07-1997 09-04-1996 30-08-1995 01-10-1987

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No
PCT/FR 98/00530

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D233/50 C07C311/47 A61K31/415 A61K31/155

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 456 731 A (CHOAY) 12 décembre 1980 voir page 26; exemple 165 ---	1,2
A	FR 2 737 494 A (SYNTHELABO) 7 février 1997 voir le document en entier ---	1-3
A	EP 0 132 190 A (LABORATOIRES CHAUVIN-BLACHE) 23 janvier 1985 voir le document en entier ---	1-3
A	US 4 788 195 A (L.W. TORLEY, ET AL.) 29 novembre 1988 voir colonne 29; exemples 212,213 -----	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 juin 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/07/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande nationale No

PCT/FR 98/00530

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2456731 A	12-12-1980	AUCUN	
FR 2737494 A	07-02-1997	AU 6705296 A EP 0842148 A WO 9706136 A NO 980471 A	05-03-1997 20-05-1998 20-02-1997 06-04-1998
EP 0132190 A	23-01-1985	FR 2549049 A CA 1243681 A DE 3468682 A WO 8500366 A JP 60502204 T US 4665085 A	18-01-1985 25-10-1988 18-02-1988 31-01-1985 19-12-1985 12-05-1987
US 4788195 A	29-11-1988	US 4876252 A AT 135699 T AU 621461 B AU 5057890 A AU 591223 B AU 6751887 A CA 1320201 A DE 3751742 D DE 3751742 T DK 15187 A EP 0233461 A ES 2087056 T FI 870113 A,B, IE 74202 B JP 2043824 C JP 7080857 B JP 62223177 A	24-10-1989 15-04-1996 12-03-1992 26-07-1990 30-11-1989 16-07-1987 13-07-1993 25-04-1996 21-11-1996 14-07-1987 26-08-1987 16-07-1996 14-07-1987 16-07-1997 09-04-1996 30-08-1995 01-10-1987